Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin,
Abt. Röntgendiagnostik
Direktor: Professor Dr. H. Oeser

Biotransformation und Pharmakokinetik von intravenösen Gallekontrastmitteln beim Menschen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Regina Wolf
aus Boppard

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547206_0076

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin,
Abt. Röntgendiagnostik
Direktor: Professor Dr. H. Oeser

Biotransformation und Pharmakokinetik von intravenösen Gallekontrastmitteln beim Menschen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Regina Wolf

aus Boppard

Referent: Prof. Dr. V. Taenzer

Korreferent: Prof.Dr.N. Rietbrock

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10.10.75

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	3
B. Versuchsanordnung und Methodik	5
I. Versuchsanordnung	5
II. Methodik	8
1. Untersuchungen zur Pharmakokinetik	8
2. Untersuchungen zur Biotransformation	8
2.1. Vorbereitungen zur Dünnschicht-chromatographie	8
2.1.1. Plasma	9
2.1.2. Urin	10
2.1.3. Galle	11
2.2. Dünnschichtchromatographie	11
2.3. Auswertung der Dünnschicht-chromatogramme	12
3. Untersuchungen zur Plasmaeiweißbindung	14
C. Ergebnisse	17
1. Ergebnisse der Untersuchungen zur Pharmakokinetik	17
1.1. Plasma	17
1.2. Urin	22
1.3. Galle	26

Seite

2. Ergebnisse der Untersuchungen zur Biotransformation 26

2.1. Plasma 26

2.2. Urin 26

2.3. Galle 31

3. Ergebnisse der Untersuchungen zur Plasmaeiweißbindung 31

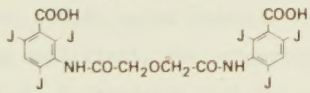
D. Diskussion 34

E. Zusammenfassung 43

A. Einleitung

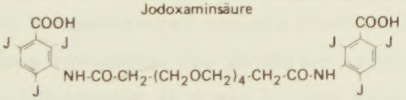
Seit der Einführung gallegängiger, i.v. applizierbarer Kontrastmittel (KM) im Jahre 1923 ist die röntgenologische Darstellung der Gallenblase und der abführenden Gallengänge möglich geworden. Die Frage, ob die seit 1953 verwendeten KM (Jodipamid, Joglycaminsäure) im Organismus metabolisiert werden, ist nicht eindeutig geklärt, da mit nichtmarkierten Verbindungen die Nachweismöglichkeiten für Metabolite stark eingeschränkt waren. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, mit Hilfe der 131-J-Etikettierung - die einen wesentlich empfindlicheren Nachweis von Metaboliten ermöglicht - an drei neueren KM zur i.v. Cholegraphie Aussagen über die Biotransformation zu erhalten. Untersucht wurden Joglycamid^{+} (Biligram), Jodoxamid^{++} (Endobil) und das noch nicht im Handel befindliche Jotroxamid^{+++} (vorgesehener Handelsname Chologram).

Joglycaminsäure



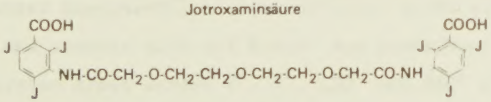
[N,N'-Oxydiacetyl-bis-(3-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure)], SCHERING AG, BERLIN

Jodoxaminsäure



[N,N'-4,7,10,13-Tetraoxahexadecan-1,16-dioyl-bis-(3-amino-2,4,6,-trijod-benzoesäure)], BRACCO IND. CHIM., MAILAND

Jotroxaminsäure



[N,N'-3,6,9-Trioxa-undecandioyl-bis-(3-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure)], SCHERING AG, BERLIN

Gleichzeitig wurden dabei vergleichende Aussagen zur Pharmakokinetik möglich.

Im einzelnen sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Sind in Plasma, Galle und Urin nach Verabreichung der KM Metabolite nachweisbar?
2. Wie ist die Gesamtaktivität der KM im Blut, die Gesamtausscheidung im 24-h Urin und die Konzentration in der Fließgalle bei Patienten mit postoperativer Gallefistel?
3. Wie hoch ist die in vitro Plasmaeiweißbindung der untersuchten KM?

Die Untersuchungen erfolgten am gemischten Krankengut mit Hilfe der Radioindikatormethode.

B. Versuchsanordnung und Methodik

I. Versuchsanordnung

Untersucht wurden für jedes Kontrastmittel zwei Patientengruppen von jeweils vier Probanden. Die eine Gruppe bestand aus Patienten mit Verdacht auf Cholelithiasis, die andere aus Patienten mit T-Drain nach Cholecystektomie und Choledochusrevision. Die Untersuchung bei ihnen erfolgte einen Tag nach der Operation. Genauere klinische Daten können aus Tab. 1 entnommen werden. Die Patienten waren in üblicher Weise (Diät, Abführmittel) zur Cholegraphie vorbereitet.

Bei den KM Biligram und Endobil handelt es sich um Meglumin-salzlösungen in jodäquivalenten Dosen, die mit 131-Jod etikettiert wurden. Die radioaktive Dosis betrug 100 µC. Die Dosierung erfolgte nach Körpergewicht. Sie betrug 5,3 g Jod/75 kg, die in 30 ml gelöst waren. Das entspricht auf das Molekulargewicht der Meglumin-salze berechnet 141,03 mg/kg Biligram bzw. 155,61 mg/kg Endobil. Vom Chologram wurden 235,31 mg/kg appliziert, das entspricht einem Jodgehalt von 8,4 g in 30 ml. Es handelte sich bei der injizierten Lösung um das Natrium-Meglumin-mischsalz des KM. Vor der Injektion wurde ein Plasmaleerwert und als Standard 1 ml der Injektionslösung entnommen. Die Injektion erfolgte morgens am nüchternen Patienten in 5 min in eine Vena cubitalis. In zwei Fällen konnte die Injektionszeit wegen des Auftretens leichter Unverträglichkeitsreaktionen nicht eingehalten werden und erhöhte sich auf 8 min. Aus einer Vene des kontralateralen Armes wurden 2', 8', 120' und 360' p.i. je 5 ml Blut und 30', 60' und 180' p.i. je 10 ml Blut in Monovetten (Fa. Walter Sarstedt, Nümbrecht) entnommen. Die in diesen

Monovetten enthaltenen Ammoniumheparinatkügelchen machten weitere Maßnahmen zur Vermeidung der Blutgerinnung überflüssig.

Urin wurde in möglichst drei Portionen (0-6 h, 6-12 h, 12-24 h) vom Zeitpunkt der Applikation bis 24 h nach Applikation gesammelt.

Bei den Patienten mit T-Drain wurde zusätzlich die abfließende Galle 1, 2, 3, 6, 12 und 24 h nach der Injektion aufgefangen.

Technische Schwierigkeiten ergaben sich in einigen Fällen bei der Einhaltung der definierten Blutentnahmezeiten. Abweichungen wurden protokollarisch festgehalten und bei der Auswertung berücksichtigt.

Die Vollständigkeit des 24 h-Sammelurins ist vor allem bei den untersuchten ambulanten Patienten nicht nachprüfbar. Die gewonnenen Blutproben wurden in den Monovetten 10 min bei 4000 U/min zentrifugiert und das abgetrennte Plasma mit einer Eppendorf-Pipette abgenommen. Alle Proben - bis auf die Leerplasmen - wurden bis zur Auswertung bei + 4 °C aufbewahrt, die Leerplasmen wurden aus organisatorischen Gründen bei - 18 °C eingefroren.

Tab. 1 Klinische Daten der untersuchten Patienten und Mengen der intravenös injizierten Kontrastmittel.

V.P.	Tenubitare	applic. Menge in ml	g	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	T. Orden	GOT in mE/ml	GPT in mE/ml	alkalische Phosphatase in mU/ml	Bilirubin dir. in mg/l	Bilirubin ges. mg/l	Kreatinin	Klinische Diagnose
VP 1 H.H	Bilegram	19	6.7	51	156	48		19.4	10.9	139		3.6		Cholangiolithiasis
VP 2 A.F		28	9.8	54	168	70		17	15	127				unklare Oberbauchbeschwerden Osteomyelitis im dist. Anteil d. linken Tibia
VP 3 A.W		30	10.6	6	168	72						6.9	11.2	Hiatushernie
VP 4 M.N		19	6.7	46	158	48		8	6	99	9.5	13.8	7.8	Dumping Syndrom nach Billroth II
VP 5 G.S		27	9.5	54	166	66.5	x	22	51	190		8.5	-	Cholecysto Choledocholithiasis
VP 6 F.W		13	4.6	72	166	72	x	33	22	110	4	10	6.4	Gallenblasenempyem bei Cholelithiasis kleinknotige Leberzirrhose Diabetes mellitus
VP 7 P.B		22	11.2	47	178	80	x	7	4	254		4.8	9.1	Cholecysto Choledocholithiasis
VP 9 J.S		25	8.8	59	168	63.5	x	68	44	287		9.3	7.6	Cholecysto Choledocholithiasis
VP 8 M.H	Bilegram	24	9.1	29	164	67		6	11	127		3.8		Postcholecystektomie Syndrom
VP 11 H.L				57	170	77		9	5	138			14.7	Chronische Cholecystitis Nephrolithiasis Ulcus cruris
VP 15 M.B		19	7.4	66	156	47		4	7					unklare Oberbauchbeschwerden
VP 16 G.W		28	10.9	52	168	69.8		4	4	125		-	7.3	unklare Oberbauchbeschwerden
VP 10 L.R		34	13.2	43	162	85	x	5	5	114		3.7		Cholecysto Choledocholithiasis
VP 12 V.L		28	10.9	58	169	70.8	x	7	5	110	-	4.2	7.5	Cholecystolithiasis
VP 13 H.H		24	9.3	54	169	60.5	x	5.4	1.5	110		4.0		Cholangiolithiasis
VP 14 J.W		26	10.1	58	157	65.8	x	6	2	83				Choledocholithiasis
VP 17 G.P	Cholegram	25	14.8	64	164	62		6	5	68		5.3		unklare Oberbauchbeschwerden nach Cholecystektomie Dysproteinämie
VP 18 K.R		27	16.0	71	165	68		4	2	116		5.7	8.1	Cholangiolithiasis
VP 19 E.A		27	11.0	66	162	56		9	10	139				Ulcus ventriculi
VP 20 J.O		28	16.6	61	164	69		6	3	127				unklare Oberbauchbeschwerden
VP 21 R.F		25	15.5	33	163	64	x	5	4	110		11.3	7.5	Cholecysto Choledocholithiasis
VP 22 K.C		26	15.4	50	173	64	x	19	10	73		8.4	9.8	Cholecysto Choledocholithiasis
VP 23 H.St		28	16.6	70	173	70.9	x	3	3	492		16.9	10.8	Cholecysto Choledocholithiasis
VP 24 W.H		30	17.8	51	172	75.3	x	22	44	390		34.3		Choledocholithiasis

II. Methodik

1. Untersuchungen zur Pharmakokinetik

Die Standardlösung und 1 - 3 ml der gewonnenen Plasma-, Urin- und Galleproben wurden im Auto-Gamma-Scintillation-Spectrometer, Modell 5285 der Fa. Packard, gemessen. Meßzeit war 1 min. Bei den Urin- und Galleproben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Das war bei den Plasmaproben wegen des nur begrenzt verfügbaren Materials nicht möglich. Um den Verbleib der KM im Körper möglichst genau zu verfolgen, wurde auch der Anteil der Aktivität im Blutkuchen bestimmt. Aus den erhaltenen Impulsraten wurden nach Abzug des Leerwertes unter Bezug auf die Impulsrate der Standardlösung und aus der Kenntnis der Jodmenge und des prozentualen Jodanteils der injizierten Lösung die Plasmakonzentrationen in mg Substanz/100 ml Plasma errechnet. Die Anteile im Urin wurden in % der Gesamtdosis und die in der Galle in mg/1 ml in gleicher Weise berechnet.

2. Untersuchungen zur Biotransformation

2.1. Vorbereitungen zur Dünnschichtchromatographie

Als Methode zur Auftrennung der gewonnenen Proben wurde die Dünnschichtchromatographie (DC) benutzt. Wegen der aus Gründen der Strahlenbelastung gering gewählten radioaktiven Dosis der injizierten KM-Lösung war ein direktes Auftragen von Plasma und Urin auf die DC-Platten nicht möglich. Das im Plasma enthaltene Eiweiß z.B. hätte den Start der DC-Platte verkrustet und das Auftragen einer genügend

großen Menge der Probe und späteres sauberes Auftrennen verhindert. Es wurden daher vorbereitende Extraktionsverfahren für Plasma und Urin erforderlich.

2.1.1. Plasma

Untersucht wurde jeweils das 30', 60' und 180' nach Applikation gewonnene Plasma.

Anfangs (bei den Patienten 1, 2, 4) wurde die jeweilige Plasmaprobe in die 10fache Menge Aceton bei 40°C eingerührt, 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert, der Ueberstand am Rotationsverdampfer (Fa. Büchi) eingeengt und der Rückstand in einem definierten Volumen Aceton aufgenommen. Das Eiweiß wurde dreimal mit je 10 ml Aceton gewaschen und das Aceton dann ebenfalls eingeengt. Eine anschließend durchgeführte Messung eines Aliquots der vereinigten Extrakte zeigte eine ungenügende Ausbeute von der Gesamtaktivität. Das Plasmaeiweiß wurde deshalb nochmals mit 8 ml Diisopropyläther extrahiert. Auch zusätzliches Ansäuern des Eiweißes mit 3 n H_2SO_4 und anschließende Extraktion mit Diisopropyläther und Einengung unter Stickstoff (bei den Patienten 3, 5, 6) brachte keine wesentliche Verbesserung der Ausbeute. Die Plasmen der Patienten 7 bis 24 wurden deshalb in der jeweils 10fachen Menge 70 %igen Alkohols gefällt und anschließend 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Der Ueberstand wurde abgenommen und im Rotationsverdampfer bei 50°C bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit 70 %igem Alkohol aufgenommen, wieder zentrifugiert und der Ueberstand unter Stickstoff eingeengt. Vorher wurden jeweils Aliquote der Extrakte

zur Kontrolle der prozentualen Ausbeute von der Gesamtaktivität gemessen.

2.1.2. Urin

Auch bei der Vorbereitung der einzelnen Urinfraktionen zur DC änderte sich im Verlauf der Versuchsreihe die Methodik geringfügig.

Bei Patient 1 wurden 250 ml, bei den Patienten 2 und 3 je 50 ml über eine Amberlite XAD 2 Säule (3,5 cm Ø, 42,5 cm Länge) gegeben, mit Wasser gewaschen und anschließend mit 250 ml, bzw. 50 ml 70 %igem Methanol eluiert. Die methanolischen Fraktionen, die die 131-J-Aktivität enthielten, wurden gesammelt und unter Stickstoff eingeengt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und auf die DC-Platte quantitativ aufgetragen.

Mit dieser Methode können bis zu 98 % der Prüfsubstanz eluiert werden. Nach Wahl der Fraktionen wurden hier 60 bis 90 % erhalten, wobei diese Menge repräsentativ für die 131-J-Gesamtaktivität im Harn ist (44).

Im Verlauf der Untersuchungen erwies es sich als ausreichend, eine kleinere Amberlitesäule (L 23 cm, Ø 1,5 cm) zu verwenden, über die 20 ml Harn gegeben wurden. Diese Harnmenge wurde mit 20 ml Methanol eluiert, wobei jeweils die ersten 10 ml des methanolischen Eluats aufgefangen wurden. Auf das vorherige Waschen mit Wasser konnte verzichtet werden. Wie bei den Plasmaextrakten wurden

auch von den Amberliteextrakten aliquote Teile vor dem Einengen gemessen.

Zusätzliche Versuche (bei den Patienten 2 und 3), den Urin in saurem Milieu (pH 1 - 2) mit Diisopropyläther zu extrahieren, erbrachten keine Verbesserungen.

2.1.3. Galle

Die Galleproben konnten wegen ihrer ausreichenden spezifischen Aktivität ohne vorhergehende Extraktionsmethoden chromatografiert werden.

2.2. Dünnschichtchromatographie

Je 0,1 - 0,3 ml der Plasmaextrakte, Urinextrakte und Galleproben wurden mit einer ausgezogenen Pasteurkapillare bandförmig 3,5 cm breit und 2 cm vom unteren Plattenrand entfernt auf Kieselgel-Fertigplatten F 254, Schichtdicke 0,25 mm (Fa. Merck) aufgetragen. Da die etikettierten KM UV-aktiv sind, konnte das Ausreichen der aufgetragenen Menge im UV-Licht (254 nm) kontrolliert werden. Als Referenzlösungen wurden die jeweiligen unverdünnten Standardlösungen und inaktive Ausgangssubstanz punktförmig aufgetragen.

Zur Entwicklung der DC-Platten wurden folgende Fließmittelsysteme benutzt:

System I : Dioxan/Wasser/Ammoniak 80/20/4
System II : Essigester/Methanol/Eisessig 70/20/10
System III : Benzol/Eisessig/Essigester/Methanol 6/4/4/3

Bei aufsteigender Entwicklung betrug die Laufzeit

in System I : 3 h
in System II : 2 h
in System III : 2 h

Die beste Auftrennung der Proben zeigte sich beim Fließmittelsystem I. Trotzdem wurden einige Platten zur Kontrolle in den Systemen II und III entwickelt.

2.3. Auswertung der Dünnschichtchromatogramme

Bekanntlich ist die Dünnschichtchromatographie dazu geeignet, Substanzgemische in geeigneten Fließmittelsystemen entsprechend ihrer Löslichkeit in verschiedene Banden aufzutrennen. Der Löslichkeit eines Stoffes ist seine Wanderungsgeschwindigkeit in einem Lösungsmittelsystem direkt proportional, Maß für die Wanderungsgeschwindigkeit wiederum ist sein R_F-Wert, definiert als der Quotient aus der Strecke zwischen Startpunkt und Substanzbande durch die Strecke zwischen Startpunkt und Lösungsmittelfront. Entscheidend für die Auswertung von Chromatogrammen ist, daß der R_F-Wert einzelner Stoffe im selben Lösungsmittelsystem stets konstant ist.

Da die zu untersuchenden KM mit 131-J etikettiert waren, konnten die getrockneten Chromatogramme durch direkte Radioaktivitätsmessung im Dünnschicht-Scanner (Fa. Berthold-Friesecke, Wildbad) ausgewertet werden

Die Blendeneinstellung des 2π-Methan-Durchfluß-Zählrohrs war konstant 36 x 2 mm. Die übrige Einstellung des Gerätes

wurde nach der Menge der Aktivität auf den DC-Platten variiert und betrug bei der Empfindlichkeit zwischen 3 x 10^2 und 100 x 10^2 Imp/s, bei der Dämpfung zwischen 3 und 30 sRc und bei der Geschwindigkeit zwischen 60 und 300 mm/h.

Die Stelle, an der der Scanner beim Messen des Chromatogramms der Referenzlösung einen Peak markierte, entsprach dem R_F-Wert der unverstoffwechselten Ausgangssubstanz. Peaks mit anderen R_F-Werten mußten daher als Metabolite der Ausgangssubstanz gewertet werden.

Mögliche Fehlerquellen wie schlechte Auftrennung der Substanzen durch ungenaues Auftragen auf die DC-Platten oder Ueberladen ihres Starts bzw. Beschädigung der Platte etc. wurden durch Kontrolle im UV-Licht ausgeschaltet.

Anlaß zu Fehldeutungen hätten auch durch die Extraktionsmethoden möglicherweise verursachte Artefaktbildungen geben können. Leerplasma und Leerharn wurden deshalb mit definierten Mengen Standardlösungen versetzt und in derselben Weise bearbeitet wie oben beschrieben.

Messungen dieser Chromatogramme zeigten nur einen Peak mit dem R_F-Wert des unverstoffwechselten Kontrastmittels.

3. Untersuchungen zur Plasmaeiweißbindung

Zur Bestimmung der Plasmaeiweißbindung der untersuchten KM wurde eine In-vitro-Gleichgewichtsdialyse durchgeführt.

Die verwendete Dialysezelle wurde von der Feinmechanischen Werkstatt der Abteilung Pharmaforschung der Schering AG, Berlin, hergestellt und besteht im Prinzip aus zwei durch eine semipermeable Membran getrennten Halbkugeln (Abb. 1). Als Membran wurde die Cuprophan Membrane Part. No. 105-1058 (Fa. Technicon, Ireland, Ltd.) gewählt, deren Porengröße den Durchschnitt aller Moleküle bis zum Molekulargewicht von 10 000 erlaubt.

Für jeden einzelnen Patienten wurde in Doppel- bis Vierfachversuchen ein Teil des bei Raumtemperatur aufgetauten Leerplasmas gegen das entsprechende KM dialysiert.

Dazu wurde eine Halbkugel mit 0,5 ml Leerplasma, die andere mit 0,5 ml einer 50 %igen etikettierten KM-Lösung in Phosphatpuffer von pH 7,4 beschickt. Anschließend rotierte die Dialysezelle 16 h mit 100 U/min bei 37°C im Luftbad. Da die gegeneinander dialysierten Lösungen nicht osmolar waren, kam es im Verlauf der Dialyse zu einer Volumenverschiebung in den beiden Halbkugeln. Die Volumina wurden nach Abschluß der Versuche genau bestimmt und Aliquote beider Medien im Auto-Gamma-Scintillation-Spectrometer (s.o.) gemessen. Aus den erhaltenen Impulsraten wurde unter Berücksichtigung der Volumenverschiebungen der prozentuale Anteil an gebundenem KM nach folgender Formel berechnet:

$$I_2 \cdot V_2 - I_1 \cdot V_1 = I_3$$

$$\% \text{ geb. KM} = \frac{100\ \% \cdot I_3}{I_0}$$

I_1 = Impulsrate im KM-Medium $\triangleq$ ungeb. KM-Anteil

I_2 = Impulsrate im Eiweißmedium $\triangleq$ ungeb. + geb. KM-Anteil

I_3 = geb. KM-Anteil

I_0 = Impulsrate des gesamten etikettierten KM

Abb. 1 Dialysezelle zur Bestimmung der Plasmaeiweißbindung

C. Ergebnisse

1. Ergebnisse der Untersuchungen zur Pharmakokinetik

1.1. Plasma

Die Konzentrationen der drei KM im Plasma und die Geschwindigkeit des Konzentrationsabfalles sind in den Abb. 2 - 4 dargestellt.

Die Höchstkonzentrationen im Plasma wurden bei Biligram in sieben Fällen 2' und in einem Fall 8' nach Ende der Injektion gefunden. Sie lagen zwischen 190,4 und 11,0 mg Substanz/100 ml Plasma. Bei den mit Endobil untersuchten Probanden fanden sich die maximalen Blutspiegel - zwischen 300,8 und 185,4 mg/100 ml - in allen Fällen 2' p.i. Die Höchstkonzentrationen von Chologram im Plasma lagen zwischen 463,7 und 167,4 mg/100 ml. Sie wurden in sechs Fällen 2', in einem Fall 8' und in einem Fall 30' nach Ende der Applikation erreicht.

Plasmaspiegelkurven nichtreaktiver Stoffe zeigen bekanntlich ein zweiphasiges Bild (49). Die erste Phase ist bestimmt durch den Abstrom der injizierten Substanz in den extravasalen Raum, die zweite Phase verläuft nach Herstellung des Diffusionsgleichgewichtes exponential. Bei Darstellung im halblogarithmischen Koordinatensystem wird die erhaltene Exponentialkurve zur Geraden.

Die gemessenen Plasmakonzentrationswerte wurden über ein Terminal in einen Time-sharing-Computer (Siemens

4004/151) eingegeben. Das verwendete FORTRAN-Programm berechnete nach einer logarithmischen Transformation die optimale Exponentialfunktion $N = N_0 \, e^{\lambda t}$ durch lineare Regression und danach die Halbwertszeit, die sich aus folgender Formel ergibt:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

N_0 = Ausgangsimpulsrate [t = 0]

N = Impulsrate zum Zeitpunkt t

λ = Zerfallskonstante

Dabei wurden nur Plasmakonzentrationswerte berücksichtigt, die frühestens 30 min p.i. erhalten wurden. Fehler in der Bestimmung der Halbwertszeit (HWZ) durch "vorgetäuschte Eliminierung" (9), d.h. Berücksichtigung von Werten auf dem steil absinkenden Kurventeil vor Erreichen des Diffusionsgleichgewichtes, können so vermieden werden.

Auf diese Weise ergaben sich in den Gruppen der lebergesunden Probanden für Biligram Halbwertszeiten zwischen 90 und 132 min, für Endobil zwischen 57 und 68 min und für Chologram zwischen 89 und 129 min. Längere HWZ fanden sich in den Gruppen der Fistelpatienten. Hier lagen die Werte für Biligram zwischen 181 und 317 min, für Endobil zwischen 84 und 215 min und für Chologram zwischen 174 und 252 min.

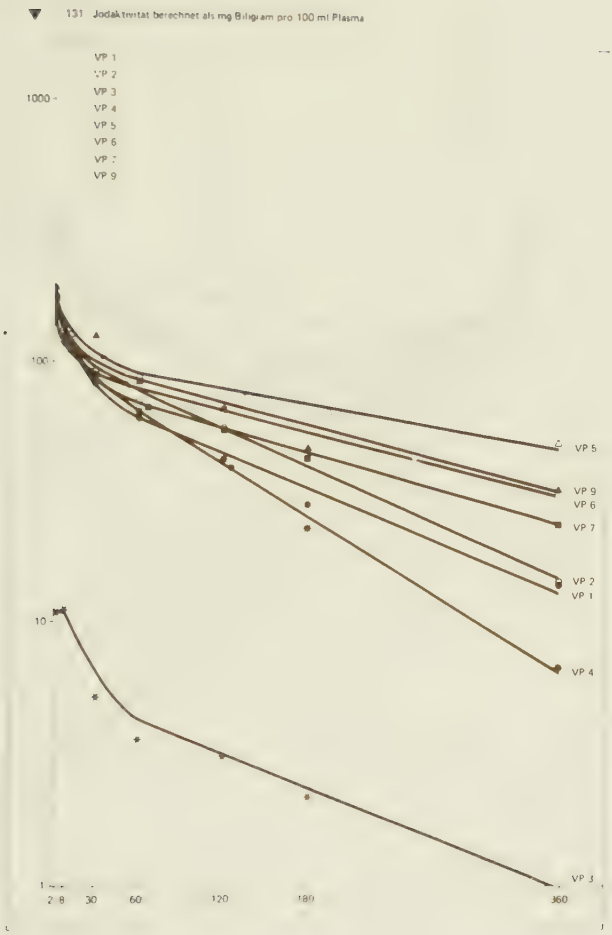


Abb. 2 Semilogarithmische Darstellung der Plasmaspiegel von Biligram bei den Versuchspersonen 1-7 und 9 nach intravenöser Injektion von 141,03 mg Biligram pro kg Körpergewicht.

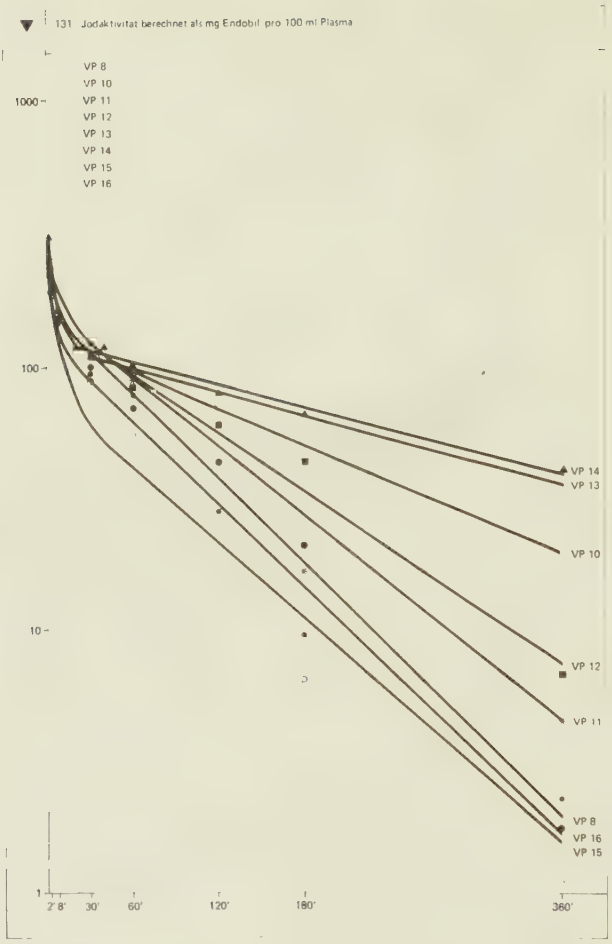


Abb. 3 Semilogarithmische Darstellung der Plasmaspiegel von Endobil bei den Versuchspersonen 8 und 10-16 nach intravenöser Injektion von 155,61 mg Endobil pro kg Körpergewicht.

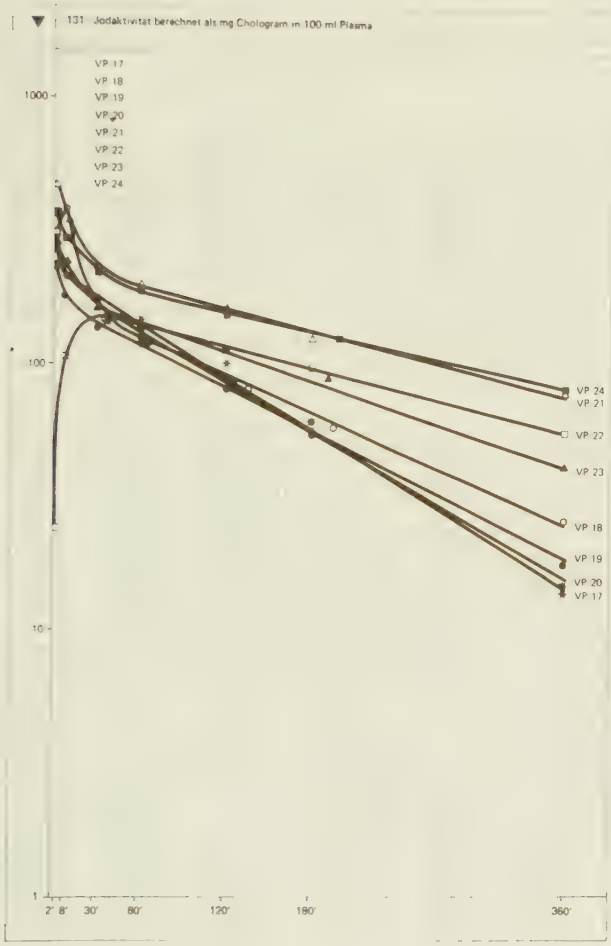


Abb. 4 Semilogarithmische Darstellung der Plasmaspiegel von Chologram bei den Versuchspersonen 17-24 nach intravenöser Injektion von 235,31 mg Chologram pro kg Körpergewicht.

1.2. Urin

Die Abb. 5 - 7 zeigen die prozentuale Ausscheidung der drei untersuchten KM über die Niere.

Da die Elimination mit dem Urin in den einzelnen Versuchsgruppen erheblich schwankte, wurde auf die Darstellung von Mittelwerten verzichtet.

Außer bei VP 5 und VP 2, bei denen der größte Anteil an der 24 h-Gesamtausscheidung in der zweiten bzw. dritten Urinfraktion zu finden war, waren bei den übrigen untersuchten Patienten 42 - 94 % der Gesamtaktivität im Urin bis 6 h nach Applikation der KM ausgeschieden. Die Gesamtausscheidung im 24 h-Sammelurin in den Gruppen der lebergesunden Probanden betrug bei Biligram zwischen 0,7 und 11,6 % der Dosis (d.D.), bei Endobil zwischen 2,5 und 16,1 % und bei Chologram zwischen 11,9 und 27,8 % d.D. Erheblich höher war die Eliminierung über die Nieren in den Gruppen der Fistelpatienten. Hier schwankten die Werte zwischen 13,6 und 39,1 % d.D. bei Biligram, 20,5 und 46,1 % d.D. bei Endobil und 41,3 und 71,3 % d.D. bei Chologram.

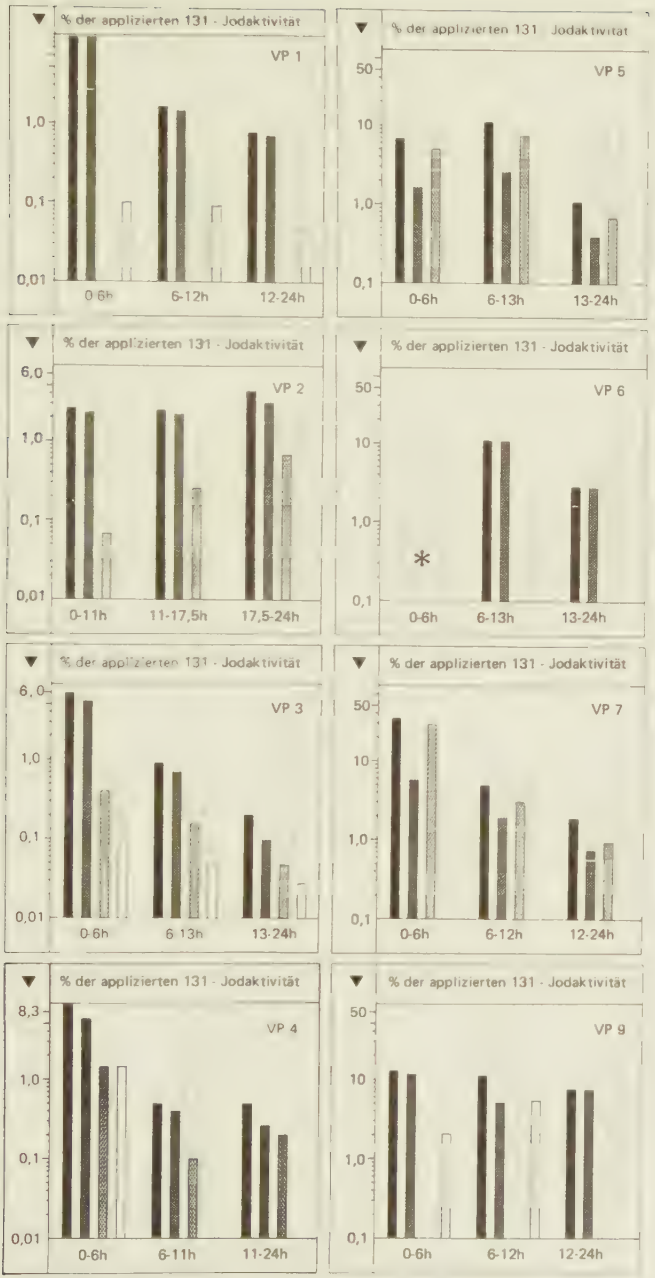


Abb. 5 (Legende siehe S. 25 a)

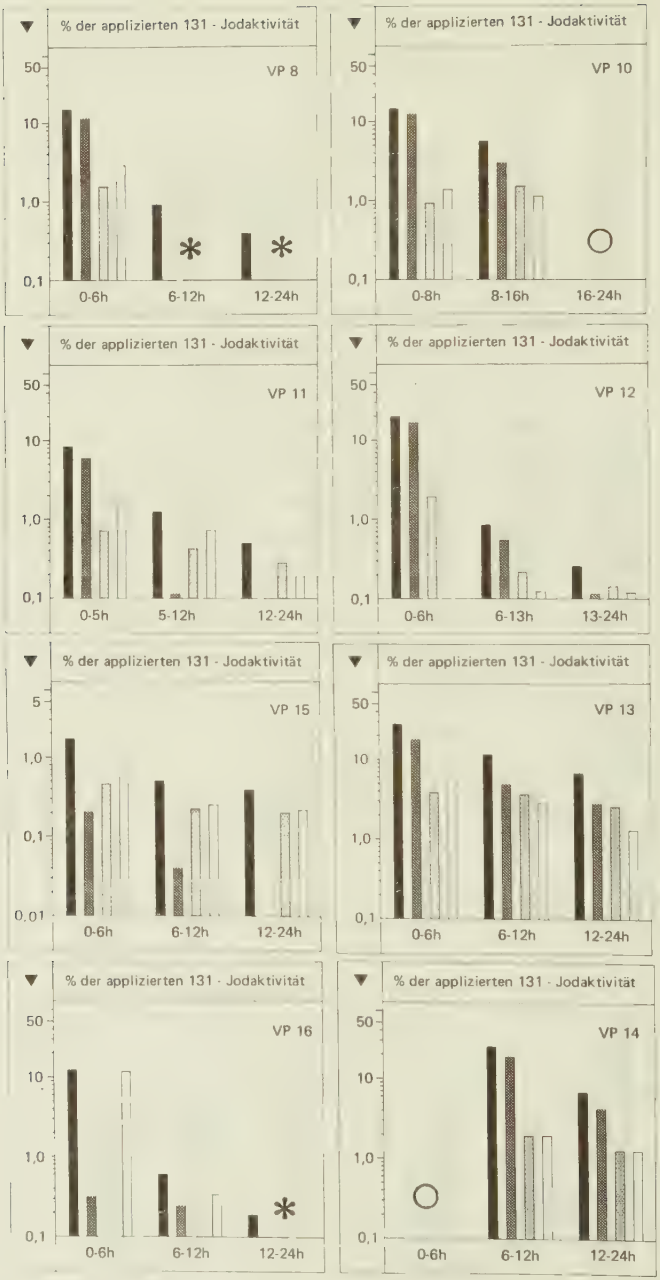


Abb. 6 (Legende siehe S. 25 a)

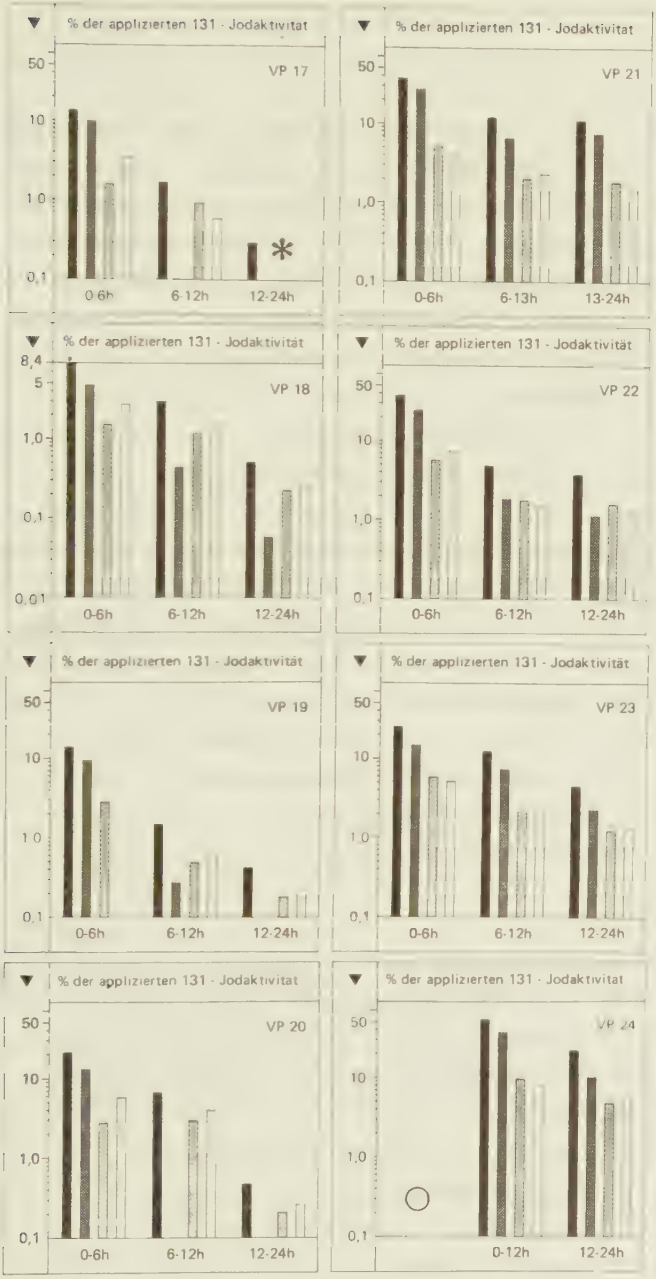


Abb. 7 (Legende siehe S. 25 a)

Abb. 5 Für die einzelnen Urinfraktionen getrennte Darstellung der renalen Ausscheidung des Biligram in Prozent der applizierten Gesamtaktivität und prozentuale Anteile der Metabolite an der im Urin insgesamt ausgeschiedenen 131-Jod-Aktivität.

▌ insgesamt ausgeschiedene 131-Jod-Aktivität,

▒ unverstoffwechselte Ausgangssubstanz

|| Metabolit I, ▯ Metabolit II

nicht untersucht.

Abb. 6 Für die einzelnen Urinfraktionen getrennte Darstellung der renalen Ausscheidung des Endobil in Prozent der applizierten Gesamtaktivität und prozentuale Anteile der Metabolite an der im Urin insgesamt ausgeschiedenen 131-Jod-Aktivität.

▌ insgesamt ausgeschiedene 131-Jod-Aktivität

▒ unverstoffwechselte Ausgangssubstanz

|| Metabolit I, ▯ Metabolit II

✱ nicht untersucht

Abb. 7 Für die einzelnen Urinfraktionen getrennte Darstellung der renalen Ausscheidung des Chologram in Prozent der applizierten Gesamtaktivität und prozentuale Anteile der Metabolite an der im Urin insgesamt ausgeschiedenen 131-Jod-Aktivität.

▌ insgesamt ausgeschiedene Ausgangssubstanz,

▒ unverstoffwechselte Ausgangssubstanz,

|| Metabolit I, ▯ Metabolit II

✱ nicht untersucht

1.3. Galle

Die für die Beurteilung von Gallekontrastmitteln wichtige Konzentration der applizierten Substanz pro ml Galle ist aus den Abb. 8 - 10 zu ersehen.

Die maximale Konzentration wurde bei den mit Biligram untersuchten Patienten in der zweiten Stunde p.i. erreicht und betrug zwischen 7,3 und 17,3 mg Substanz/ml Fistelgalle. Beim Endobil betrugen die Maximalkonzentrationen zwischen 19,0 und 34,4 mg/ml. Das Ausscheidungsmaximum lag hier in einem Fall in der ersten Stunde, in einem Fall in der dritten Stunde und in zwei Fällen in der zweiten Stunde nach Applikation. Die beobachteten Höchstkonzentrationen von Chologram in der Galle lagen zwischen 16,4 und 32,1 mg/ml. Sie wurden in drei Fällen in der zweiten Stunde, in einem Fall in der dritten Stunde p.i. erreicht.

2. Ergebnisse der Untersuchungen zur Biotransformation

2.1. Plasma

In keiner der untersuchten Plasmaproben konnte ein Metabolit nachgewiesen werden.

2.2. Urin

Biligram lief in System I mit einem R_F-Wert von 0,30. Daneben konnten zwei Metabolite mit den R_F-Werten 0,20 und 0,49 nachgewiesen werden. Bei zwei der lebergesunden Probanden zeigten sich neben der unverstoff-

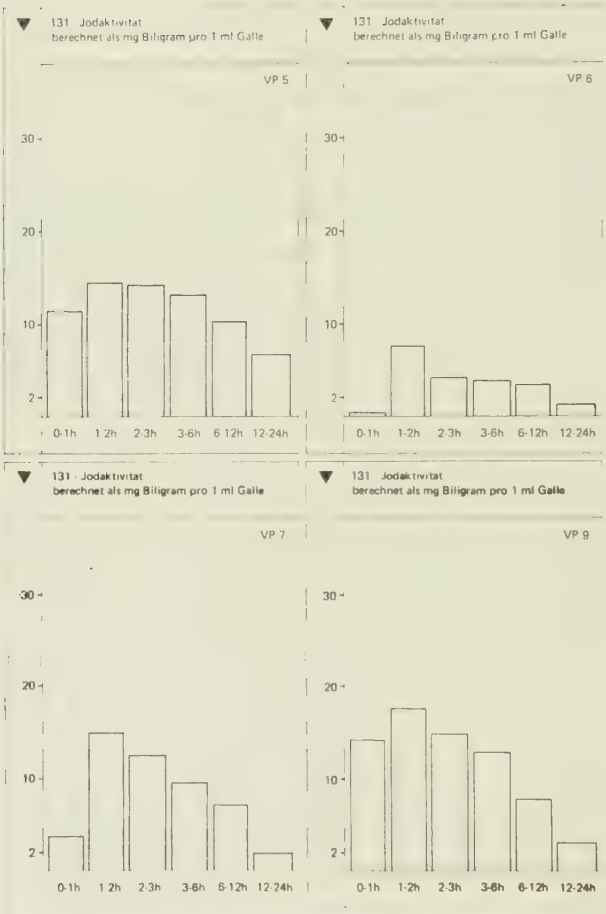


Abb. 8 Für die einzelnen Gallefraktionen getrennt dargestellte Konzentration des Biligram in der Fistelgalle nach i.v. Injektion von 141,03 mg Biligram pro kg Körpergewicht.

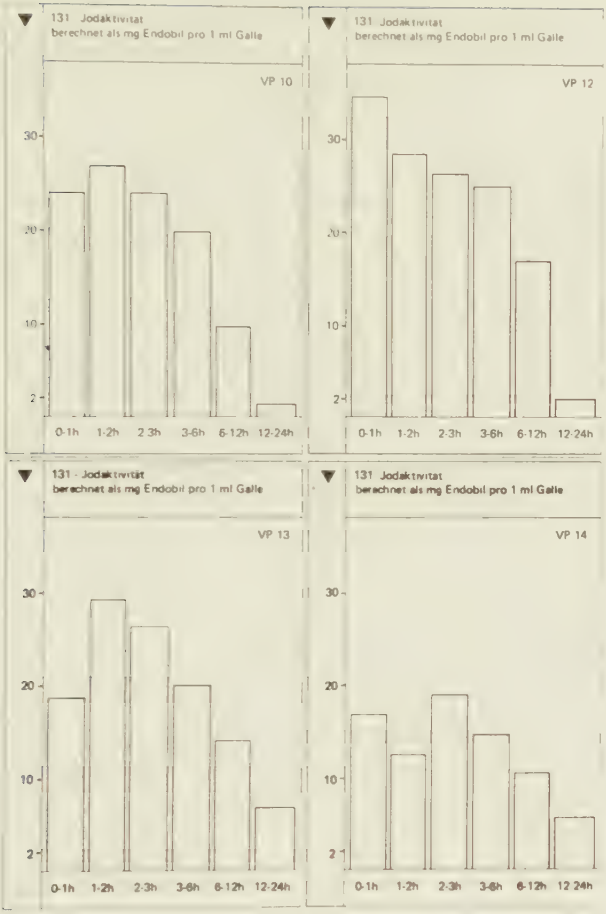


Abb. 9 Für die einzelnen Gallefraktionen getrennt dargestellte Konzentration des Endobil in der Fistelgalle nach i.v. Injektion von 155,61 mg Endobil pro kg Körpergewicht.

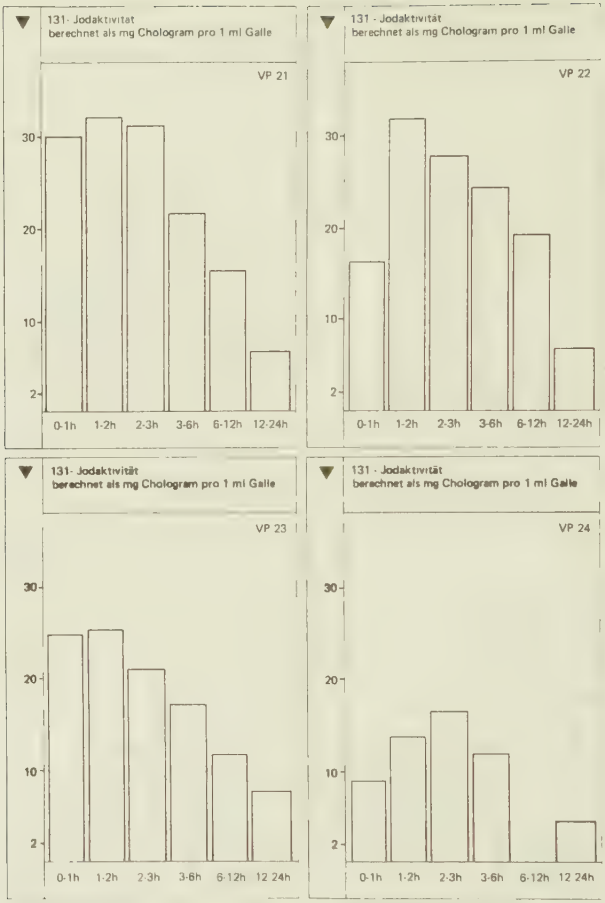


Abb. 10 Für die einzelnen Gallefraktionen getrennte Darstellung der Konzentration des Cholegram in der Fistelgalle nach i.v. Injektion von 235,31 mg Cholegram pro kg Körpergewicht.

wechselten Ausgangssubstanz zwei Metabolite, bei einem Fistelpatienten kein und bei drei Fistelpatienten und zwei lebergesunden Probanden ein Metabolit.

Der R_F-Wert von Endobil in System I betrug 0,41. Bei allen acht untersuchten Probanden fanden sich außerdem zwei Metabolite mit den R_F-Werten 0,21 und 0,49.

Chologram zeigte einen R_F-Wert von 0,38. In den Harnen aller acht mit Chologram untersuchten Patienten waren daneben zwei Metabolite mit den R_F-Werten 0,23 und 0,53 nachweisbar. Die prozentualen Anteile der Metabolite an der ausgeschiedenen Kontrastmitteldosis im Urin - getrennt für die einzelnen Urinfraktionen - sind in den Abb. 5 - 7 dargestellt.

Daraus ist zu ersehen, daß in den meisten Fällen die Metabolisierung mit der Verweildauer im Körper zunimmt. Beim Biligram betragen die Metabolitanteile in der 12-24-h-Fraktion zwischen 6,7 und 80,7 % der ausgeschiedenen Dosis. Endobil lag in der dritten Urinfraktion im Durchschnitt nur noch zu ungefähr 26 % als Ausgangssubstanz vor. In zwei Fällen war eine vollständige Metabolisierung eingetreten. Beim Chologram schwankte der Metabolitanteil zwischen 33 und 100 %. Bei zwei lebergesunden Probanden war in der dritten Urinfraktion keine unverstoffwechselte Ausgangssubstanz mehr nachweisbar. Die Anteile an unverstoffwechselter Ausgangssubstanz im Urin liegen für alle KM in den Gruppen der Fistelpatienten durchschnittlich höher als in den Gruppen der Lebergesunden.

Einen Versuch zur Identifizierung der Metabolite unternimmt das Dept. Spektrometrie und Quantenchemie der Fa. Schering AG, Berlin/Bergkamen.

Dazu wurden die Zonen der entsprechenden Metabolit-Peaks von den Dünnschichtplatten geschabt, mit Pyridin aufgenommen und bis zur Reinheit rechromatographiert.

2.3. Galle

In den Galleproben der mit Biligram und Endobil untersuchten Patienten wurden keine Metabolite gefunden.

Die Galleproben der mit Chologram untersuchten Probanden zeigten einen geringen Metabolitanteil mit dem R_F-Wert 0,23. Tab. 2 zeigt die prozentuale Verteilung auf Metabolit und unverstoffwechselte Ausgangssubstanz.

3. Ergebnisse der Untersuchungen zur Plasmaeiweißbindung

Die in vitro bestimmte Plasmaeiweißbindung betrug bei Biligram zwischen 82,8 und 95,1 %, bei Endobil zwischen 77,8 und 90,3 % und bei Chologram zwischen 82,4 und 93,6 %. Da die Ergebnisse innerhalb der einzelnen Kontrastmittelgruppen relativ einheitlich waren, konnten Mittelwerte gebildet werden. Diese sind- mit Extremwerten - in Abb. 11 dargestellt.

Tab. 2 Prozentuale Verteilung des Chologram in der Fistelgalle auf unverstoffwechselte Ausgangssubstanz (R_F 0,38) und Metabolit (R_F 0,23).

VP	Zeit p. i in Std.	R_F 0.23		R_F 0.38	
		% d. Vert.	mg/Iml	% d. Vert.	mg/Iml
21	1	5,21	0,95	94,79	17,26
	2	3,53	0,68	96,47	18,54
	3	5,53	1,04	94,47	17,73
	6	9,71	1,27	90,29	11,80
	12	8,04	0,73	91,96	8,36
	24	0,00	0,00	100,00	3,98
22	1	0,00	0,00	100,00	10,18
	2	0,00	0,00	100,00	20,13
	3	0,00	0,00	100,00	17,48
	6	18,46	2,82	81,54	12,45
	12	12,28	1,47	87,72	10,49
	24	4,23	0,18	95,77	4,07
23	1	11,31	1,77	88,69	13,84
	2	10,24	1,62	89,76	14,20
	3	4,20	0,56	95,80	12,66
	6	10,95	1,18	89,05	9,62
	12	0,00	0,00	100,00	7,39
	24	0,00	0,00	100,00	4,74
24	1	6,01	0,41	93,99	6,34
	2	14,56	1,23	85,44	7,24
	3	11,75	1,21	88,25	9,09
	6	10,23	0,76	89,77	6,70
	12				
	24	0,00	0,00	100,00	2,76

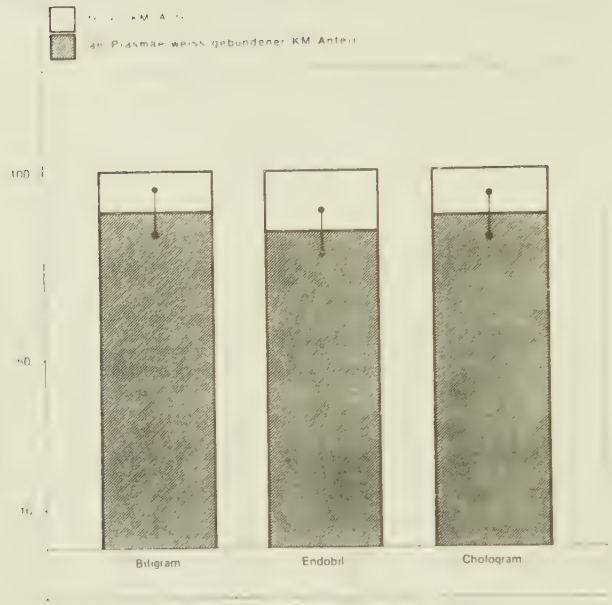


Abb. 11 Prozentuale Verteilung der Kontrastmittel auf an Plasmaeiweiß gebundene Anteile und ungebundene Anteile, dargestellt als arithmetischer Mittelwert und Extremwerte von jeweils acht Probanden.

D. Diskussion

Mit der Synthese des Biligrafins durch LANGECKER, HARWART und JUNKMANN im Jahre 1953 (27), das noch im selben Jahr von FROMMHOLD klinisch erprobt wurde (13), wurde ein intravenös applizierbares Kontrastmittel für die Cholegraphie geschaffen, das die Ergebnisse, die mit peroral applizierten Kontrastmitteln erreicht wurden, an diagnostischer Genauigkeit bei weitem übertraf. Mit der Weiterentwicklung trijodierter, intravenös applizierbarer Gallekontrastmittel wuchsen gleichzeitig die Anforderungen, die an solche Kontrastmittel gestellt wurden. Neben optimaler Schattengebung - und damit einer Erweiterung bzw. Verbesserung der röntgendiagnostischen Ergebnisse - bestehen heute die Forderungen nach Abkürzung und Vereinfachung des Untersuchungsverfahrens und vor allem nach raschester Elimination des injizierten Kontrastmittels aus dem Organismus bei maximaler Verträglichkeit bzw. pharmakologischer Neutralität (2, 8, 19, 43, 49, 53). Die Ursachen für noch immer verschiedentlich auftretende Zwischenfälle nach Kontrastmittelinjektionen - von leichter Nausea und Geschmackssensationen bis zu schwersten Krämpfen, Hemiplegie und Todesfällen (5, 7, 8, 12, 14, 18, 30, 32, 33, 43, 47, 48, 52) - werden vielfältig interpretiert. Während z.B. einige Autoren die unerwünschten Kontrastmittelwirkungen mit einer Jodallergie bzw. Histaminfreisetzung erklären (zit. bei 2, 29, 32) halten GENSINI und Di GIORGI nicht nur das jodhaltige Kontrastmittelradikal sondern das Gesamtmolekül für verantwortlich bei bestimmten Kontrastmittelnebenreaktionen (14).KNOEFEL und HUANG beobachteten, daß bei substituierten Benzoesäure-Verbindungen die Toxizität besser mit der Plasmaeiweißbindung dieser Mittel als mit ihrer Löslichkeit oder

ihrem Säuregrad korreliert werden können (20), eine Erfahrung, die von LASSER et al. bestätigt wurde (30). Dieselben Autoren wiesen die Hemmung bestimmter Enzyme durch verschiedene Kontrastmittel nach, die umso stärker erreicht wird, je höher die Plasmaeiweißbindung des betreffenden Kontrastmittels ist (28). Im Gegensatz zu Autoren, die i.v. applizierbare Gallekontrastmittel für nichtreaktive Stoffe halten, die nach Körperpassage unverändert eliminiert werden (zit. 2, 28, 49), diskutiert SCHUESSLER eine biochemische Einwirkung der Kontrastmittel durch Veränderungen im Stoffwechsel (50). Auch BARKE hält eine sekundär toxische Wirkung durch im Stoffwechsel möglicherweise entstehende Spaltprodukte für möglich (2). In diesem Zusammenhang weist er auf die Schwierigkeit hin, die eventuell während der relativ kurzen Zeit der Körperpassage entstandenen geringen Anteile an veränderten Kontrastmittelmolekülen mit chemisch analytischen Methoden zu erfassen, betont aber gleichzeitig die biologische Bedeutsamkeit auch geringster Mengen möglicherweise zelltoxischer Spaltprodukte.

LANGECKER und Mitarbeiter untersuchten 1953 die Galle eines Kaninchens sechs Stunden nach der Injektion von 1 g/kg Biligrafin. Mit der Methode der oxydativen Jodabspaltung und anschließender Jodometrie konnten sie kein Stoffwechselprodukt im Untersuchungsmaterial feststellen (27). Ebenso waren bei der Untersuchung von Galle, Blut und Faeces nach Bilivistaninjektion durch Papier- und Dünnschichtchromatographie und Lokalisation durch UV-Absorption des jodierten Kernes bzw. Jodnachweis nach DRAGUNOVA keine Metabolite nachweisbar (26). In Urin und Galle von normalen Hunden und Hunden mit Gallefistel, denen

Biliselectan i.v. appliziert worden war, fanden LANGECKER et al. Glucuronidkonjugate der ursprünglichen Substanz zu Anteilen von 50 % bzw. 17,6 %. Zum Nachweis benutzten sie die Jodbestimmung nach CLERC und chromatographische Auftrennung nach GRIESSMANN (25).

Erheblich empfindlichere Nachweismethoden sind durch die 131-J-Etikettierung der Kontrastmittelmoleküle - erstmalig durchgeführt von OESER und BILLION (42) - möglich geworden, wobei die radioaktiv markierten Verbindungen ein den stabilen Kontrastmittelmolekülen biochemisch identisches Verhalten zeigen (2).

Mit der direkten Radioaktivitätsmessung der angefertigten Dünnschichtchromatogramme nach MUETZEL (35) gelang es in der vorliegenden Arbeit, Metabolitanteile im Urin bis zu 0,01 % der applizierten Dosis und in der Galle bis zu 0,1 mg/Substanz/ml Galle nachzuweisen.

Wie schon erwähnt, wurde eine Fehldeutung von während des Harnextraktionsverfahrens möglicherweise entstandenen Artefakten als Metabolite durch vergleichende Untersuchungen ausgeschlossen.

Der Ort, wo die beobachtete Verstoffwechselung der untersuchten Kontrastmittel stattgefunden hat, ist durch die vorliegende Arbeit nicht eindeutig festzulegen. Möglich wäre eine Metabolisierung in den Nieren, wahrscheinlicher erscheint eine Biotransformation der Kontrastmittelmoleküle in den Leberzellen mit anschließendem Verlust bzw. starker Einschränkung der Gallefähigkeit. Der fehlende Nachweis von Metaboliten in der Galle der mit Biligram und Endobil untersuchten Patienten bei Auftreten von Stoffwechselprodukten im Harn und der wesentlich höhere Anteil

an Chologrammetaboliten im Urin als in der Galle können so erklärt werden. Auch der durchschnittlich geringere Metabolitanteil in den Urinen der frisch operierten Patienten mit T-Drain bei deutlich erhöhter renaler Ausscheidung spricht für diese Annahme, da eine vorübergehende Funktionsbeeinträchtigung des Leberparenchyms durch den Operationsschock (mechanische Manipulationen, intraoperatives Ausgesetztsein an Luft- und Zimmertemperatur, Anästhetika etc.) als sicher gelten kann (15, 46, 54). Vorläufig offen bleibt auch die Frage, ob der in der Galle der mit Chologram untersuchten Patienten gefundene Metabolit identisch ist mit einem der beiden im Urin festgestellten. Der fehlende Nachweis von Metaboliten im Plasma muß unter Annahme einer Verstoffwechselung in der Leber auf Grenzen der angewandten Methodik zurückgeführt werden. MUETZEL beobachtete eine Empfindlichkeit der nach peroraler bzw. intraduodenaler Applikation bei Hunden auftretenden Metabolite des Bernsteinsäuremono-2,4,6-trijod-3-methyl-amino-N-äthyl-anilid-131-J gegen pH-Aenderungen und Wasser und fordert daher größte Vorsicht bei der Aufarbeitung des Analysenmaterials. Eine Zerstörung von ursprünglich im Blut vorhandenen Metaboliten durch die beschriebene Plasmaextraktion ist in diesem Zusammenhang ebenso möglich wie eine limitierte Nachweismöglichkeit bei geringer Metabolitkonzentration in einem relativ großen Verteilungsvolumen. Als Auswirkungen der entstandenen Metabolite sind folgende Möglichkeiten denkbar:

1. Die Metabolite könnten eventuell im Zusammenahng mit anderen Faktoren an Kontrastmittelnebenreaktionen beteiligt sein. Von den 24 untersuchten Probanden traten bei

zweien - wie berichtet - leichte Unverträglichkeitsreaktionen auf. Im Urin der Probandin G. P., deren Leberenzymwerte normal waren und die 16 % der applizierten Dosis über die Nieren ausschied, lag nach 12 h keine unverstoffwechselte Ausgangssubstanz mehr vor. Der mit Chologram untersuchte cholecystektomierte Patient W. H., bei dem nach der Injektion leichte Nausea und Geschmackssensationen auftraten, schied 71,3 % der injizierten Dosis über die Nieren aus, davon waren nach 24 h 50,6 % verstoffwechselt. Seine Leberenzym- und Bilirubinwerte waren nach Verschlußikterus deutlich erhöht. Keinesfalls reicht das vorhandene Untersuchungsmaterial aus, um Korrelationen zwischen dem Auftreten von Nebenreaktionen, den Anteilen an Metaboliten von der Ausgangssubstanz und anderen Kautelen zu erstellen.

2. Bei der Metabolisierung der Kontrastmittel könnte es sich um eine Konjugations- bzw. Detoxikationsreaktion handeln. Vorstellbar ist z.B. eine Koppelung an Glucuronsäure, wie sie von verschiedenen Autoren für die peroral applizierbaren trijodierten Kontrastmittel beschrieben wird (25, 28, 35, 36).

3. Die entstandenen Metabolite könnten Einfluß auf die Gallefähigkeit der Kontrastmittel haben. Der Versuch, bei den untersuchten Patienten die Konzentrationen in der Galle mit den prozentualen Metabolitanteilen im Urin zu korrelieren, scheint zunächst gegen die Hypothese zu sprechen, daß die Kontrastmittelmoleküle durch Verstoffwechselung in der Leber ihre Gallefähigkeit verlieren. Eine Ueberprüfung der Ergebnisse daraufhin zeigt nämlich mit einer Aus-

nahme einen umso höheren Metabolitanteil im Urin, je höher die Konzentration des betreffenden Kontrastmittels in der Galle ist. Dieser scheinbare Widerspruch kann erklärt werden, wenn man bedenkt, daß die absolute Lebergängigkeit der Kontrastmittel in die Ueberlegung bisher nicht einbezogen ist. Bei guter Lebergängigkeit, die aus hohem Kontrastmittelgehalt der Galle indirekt geschlossen werden kann, wird der Leber ein höherer Anteil an Kontrastmittel zur Verstoffwechselung angeboten als bei geringer Lebergängigkeit und daher niedrigerer Gallekonzentration.

BANG und GEORG waren die ersten, die eine Korrelation zwischen der Plasmaeiweißbindung eines Kontrastmittels und seiner Lebergängigkeit erkannten (1). Inzwischen geben viele Autoren den Grad und die Festigkeit der Plasmaeiweißbindung als entscheidend für den Ausscheidungsmodus eines Kontrastmittels an (2, 3, 4, 11, 21, 24, 23, 27, 28, 30, 45). Die Serumalbumine werden dabei als "Transportvehikel" (4) angesehen, die den Kontrastmittelmolekül-Eiweißkörper-Komplex zur Leber dirigieren. Der Mechanismus der bevorzugten Leberausscheidung der an Albumine gebundenen Kontrastmittelmoleküle ist bisher nicht eindeutig geklärt. LASSER et al. injizierten Kaninchen, die mit verschiedenen Kontrastmitteln untersucht wurden, menschliches Serumalbumin und erreichten damit eine höhere Plasmaeiweißbindung der Kontrastmittel, aber keine höhere Konzentration in der Galle (30). Damit scheint die ursprüngliche Modellvorstellung, daß Kontrastmittel mit hoher Plasmaeiweißbindung deswegen bevorzugt biliär ausgeschieden werden, weil ihre Bindung an Serumalbumine eine glomeruläre Filtration verhindert, widerlegt.

Für die in vitro Bestimmung der Plasmaeiweißbindung werden verschiedene Methoden angegeben (21, 23, 24, 27, 39, 45), die das Nachvollziehen der in vivo Verhältnisse nur begrenzt möglich erscheinen lassen.

Dasselbe gilt auch für die in der vorliegenden Arbeit benutzte Methode. Zwar betont ROSENBAUM, daß eine Zugabe von markierten Kontrastmitteln zu Plasmen keine Aenderung der Eiweißspektren bewirkt (45); beeinflußend auf die Genauigkeit der Ergebnisse aber kann schon das Einfrieren der Leerplasmen vor der Durchführung der Dialyse sein, was aus organisatorischen Gründen nötig war. Unterschiede in den Osmolaritätsverhältnissen zwischen den in vitro gegeneinander dialysierten Lösungen und den physiologischen Bedingungen können durch eine Berechnung des Donnan-Gleichgewichts korrigiert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Plasmaeiweißbindung nicht primär bestimmt, um Aussagen über die absolute Plasmaeiweißbindungskapazität der untersuchten Kontrastmittel machen zu können, sondern vor allem, um Relationen zwischen Plasmaeiweißbindung und pharmakokinetischen Daten erstellen zu können. Auf die aufwendige Bestimmung der Donnan-Korrektur, die nach Ueberschlagsrechnungen ungefähr 1 % betragen würde, wurde deshalb bewußt verzichtet. Die so erhaltenen Ergebnisse liegen alle im Bereich der in der Literatur angegebenen Plasmaeiweißbindungswerte für lebergängige Kontrastmittel (2, 4, 15, 21, 24, 26, 27, 28, 30, 41, 45).

Die aufgrund der Angaben in der Literatur erwarteten (11, 15, 16, 19, 31, 37, 38, 41, 53) und durch die eigenen Untersuchungen bestätigten großen individuellen Unterschiede in den pharmakokinetischen Ergebnissen, können bei den hier untersuchten Patienten also nicht durch gravierende Unterschiede der Plasmaeiweißbindung erklärt werden. Ebenso ist es nicht möglich, jeweils eindeutige Korrelationen zwischen der Höchstkonzentration und der Halbwertszeit des Kontrastmittels im Plasma, der Konzentration in der Galle und der Ausscheidung über die Nieren bzw. dem Metabolitanteil im Urin zu erstellen. Eine Abhängigkeit von der absoluten Höhe der Diurese (31) ist ebensowenig erkennbar, wie eine Abhängigkeit von der Einnahme verschiedener Medikamente während des Untersuchungszeitraums (28, 30). Als stark beeinflussend für das pharmakokinetische Verhalten von lebergängigen Kontrastmitteln geben verschiedene Autoren die Verhältnisse im hepato-biliären System bzw. den Zustand des Leberparenchyms an (2, 6, 10, 13, 15, 17, 23, 31, 34). Sie beobachteten eine Zunahme der renalen Ausscheidung hepatotroper Kontrastmittel bei bestimmten Leberschäden. Zeitweilig wurde die vermehrte heterotope Ausscheidung lebergängiger Kontrastmittel als Leberfunktionsprobe benutzt (22, 40, 54). Auch bei cholecystektomierten Patienten mit T-Drain bzw. bei Versuchstieren mit Choledochusfistel fiel die vermehrte Kontrastmittelausscheidung im Urin auf (15, 16, 41). Die in der vorliegenden Arbeit gefundene starke Erhöhung des über die Nieren eliminierten Kontrastmittelanteils bei den frisch cholecystektomierten Patienten mit T-Drain gegenüber den lebergesunden Probanden kann in diesem Zusammenhang, ebenso wie die Verlängerung der Halbwertszeit im

Plasma als Auswirkung der unphysiologischen Verhältnisse bzw. als Störung der Leberfunktion durch Operationsschock und Narkose bewertet werden. Bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit fällt weiterhin der höhere Kontrastmittelanteil im Urin der lebergesunden, mit Chologram untersuchten Probanden gegenüber den Urinanteilen der mit Biligram und Endobil untersuchten Patienten auf. Ein direkter Vergleich zwischen Chologram einerseits und Biligram und Endobil andererseits ist von vornherein nur mit Einschränkungen möglich, da die Dosierung des Chologram um den Faktor 1,58 höher war als die von Biligram und Endobil. NOVEK untersuchte die Biligrafinausscheidung bei Kaninchen in Abhängigkeit von der applizierten Dosis und konnte nachweisen, daß nach erreichter optimaler Relation eine Dosiserhöhung keine höhere Gallekonzentration zur Folge hat, sondern eine vermehrte Ausscheidung des Kontrastmittels im Urin bewirkt (37). Diese Beobachtung wurde später - auch für den Menschen - verschiedentlich bestätigt (11, 16, 17, 51). Die erhöhte Urinausscheidung des Chologram gegenüber Endobil und Biligram könnte mit einer zu hoch gewählten Dosierung zusammenhängen.

Die vorliegende Arbeit muß viele Erklärungen schuldig bleiben, einige Hypothesen bedürfen der Ueberprüfung durch weitere Untersuchungen. Möglicherweise können weitere Aufschlüsse gewonnen werden, falls es gelingt, die nachgewiesenen Metabolite der untersuchten Kontrastmittel massenspektralanalytisch zu identifizieren.

E. Zusammenfassung

An je vier lebergesunden Probanden und je vier cholecystektomierten Patienten mit postoperativer Gallefistel wurden nach Injektion der mit 131-Jod markierten i.v. Cholegrafika Biligram, Endobil und Chologram dünnschichtchromatographische Untersuchungen zur Biotransformation durchgeführt und das pharmakokinetische Verhalten sowie die in vitro Plasmaeiweißbindung der drei Substanzen untersucht. Die Dosierung von Biligram betrug 141,03 mg/kg Körpergewicht, von Endobil 155,61 mg/kg Körpergewicht und von Chologram 235,31 mg/kg Körpergewicht.

Entgegen früherer Vermutungen werden die untersuchten Cholegrafika zu einem hohen Prozentsatz verstoffwechselt. Von allen drei Kontrastmitteln konnten im Urin der untersuchten Probanden Metabolite in einem Prozentsatz zwischen 6,7 und 100 % der ausgeschiedenen Dosis nachgewiesen werden. Zusätzlich fanden sich in der Fistelgalle der mit Chologram untersuchten Patienten Metabolitanteile bis 18,5 % der ausgeschiedenen Dosis.

Zur Pharmakokinetik sind wegen der kleinen Patientenkollektive und der unterschiedlich eingesetzten Dosen nur begrenzte Aussagen möglich. Aus den Ergebnissen lassen sich folgende Tendenzen ablesen:

Die Halbwertszeiten der Kontrastmittel lagen für die kleineren Dosen (Biligram und Endobil) zwischen 90 und 132 bzw. 57 und 68 min, für das höher dosierte Chologram

zwischen 89 und 129 min. Längere Halbwertszeiten fanden sich in der Gruppe der Fistelpatienten; hier war auch die individuell stark schwankende Kontrastmittelausscheidung über die Niere gegenüber den Lebergesunden erhöht. Die Höchstkonzentrationen in der Fistelgalle lagen zwischen 7,3 und 17,3 mg Substanz/ml Galle bei Biligram, zwischen 19,0 und 34,4 mg/ml bei Endobil und zwischen 16,4 und 32,1 mg/ml bei Chologram. Die drei Kontrastmittel zeigten eine gleichmäßig hohe Plasmaeiweißbindung zwischen 77,8 und 95,1 %.

Literaturverzeichnis

1 BANG, H.O. und GEORG, J.: Excretion of iodophthalein in human organism with method for determination of iodophthalein in tissue fluids

Acta Pharmacol. 4: 87 (1948)

2 BARKE, R.: Röntgenkontrastmittel. Chemie - Physiologie - Klinik.

VEB Georg Thieme, Leipzig (1970)

3 BARKE, R.: Stoffwechselverhalten der Gallekontrastmittel.

Rad. Diagn. 8: 471-477 (1967)

4 BENNHOLD, H., OTT, H. und WIECH, M.: Ueber den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Serumeiweißkörper.

Dtsch. Med. Wschr. 75: 11-15 (1950)

5 BERNSTEIN, E.F., EVANS, R.L. und SALTZMAN, G.F.: Physicochemical properties of blood following exposure to methylglucamine iodipamide, and other contrast media.

Acta Radiol. 2: 401-419 (1964)

6 BILLION, H.: Vergleichende Untersuchungen mit radioaktivem Biliselectan und Biligrafin.
Dtsch. Med. J. 5: 214-217 (1954)

7 CHAPLIN, H. und CARLSSON, E.: Changes in human red blood cells during in vitro exposure to several roentgenologic contrast media.
Amer. J. Roentgenol. 86: 1127 (1961)

8 COCCHI, U., THURN, P. und BUECHELER, E.: Einführung in die Röntgendiagnostik.
Georg Thieme Verl., Stuttgart (1971)

9 DOST, F.H.: Die Clearance.
Klin. Wschr. 27: 257-264 (1949)

10 ENGSTROM, G.E., RABINOWITZ, J.L., STRAUSS, H.D., WOHL, G.T. und MEYERSON, R.M.: The excretion of radioactive iodipamide (Cholografin) by normal and cirrhotic males.
Amer. J. Roentgenol. 85: 119-122 (1961)

11 FISCHER, H.W.: The excretion of iodipamide. Relation of bile and urine outputs to dose.
Radiology 84: 483-491 (1965)

12 FROMMHOLD, W. und BRABAND, H.: Zwischenfälle bei Gallenblasenuntersuchungen mit Biligrafin und ihre Behandlung. Fortschr. Röntgenstr. 92: 47 (1960)

13 FROMMHOLD, W.: Ein neuartiges Kontrastmittel für die intravenöse Cholezystographie. Fortschr. Röntgenstr. 79: 283-291 (1953)

14 GENSINI, G. und DI GIORGI, S.: Myocardial toxicity of contrast agents used in angiography Radiology 82: 24-34 (1964)

15 HARWART, A., KIMBEL, K.H. und LANGECKER, H.: Die Beurteilung von Resorption und Ausscheidung der Gallekontrastmittel. Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 230: 367 - 373 (1957)

16 HERMS, H.-J., WITT, H. und HEMSENDORF, K.: Die Infusions-Cholegraphie. Pharmakokinetik und Klinik. Fortschr. Röntgenstr 111: 221-230 (1969)

17 HOPPE, G.: Ein verbessertes Kontrastmittel zur intravenösen Cholezystographie. Arzneim.-Forsch. 14: 457-461 (1964)

18 KEATING, F.R.
HAINES, S.F.,
POWER, M.H. und
WILLIAMS, M.:

The radioiodine-accumulating function of the human thyroid gland as a diagnostic test in clinical medicine.

J. Clin. Endocrinol. 10: 1425-1464 (1950)

19 KIMBEL, K.H. und
BOERNER, W.:

Ueber den Verbleib von 131-J-markiertem Urografin im Körper.

Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 226: 262-268 (1955)

20 KNOEFEL, T.K. und
HUANG, K.C.:

The biochemorphology of renal tubular transport. Iodinated benzoic acid.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 117: 307 (1956)

21 KOELLING, K. und
SCHOEN, D.:

Gleichgewichtsdialyse zur Bestimmung der relativen Serumbindungskapazität für ein Kontrastmittel.

Med. Welt 23: 410-411 (1972)

22 KUEHNE, P.,
KOERTGE, P. und
BILLION, H.:

Statistische Bewertung der Brauchbarkeit der Harnausscheidung von 131-J-markiertem Iodipamid als Leberfunktionstest.

Klin.Wschr. 35: 616-622 (1957)

23 LAJOS, I.: Die Rolle der Eiweiß-Bindung in der Ausscheidung von Biligrafin. Fortschr. Röntgenstr. 85: 292-298 (1956)

24 LANG, J.H. und LASSER, E.C.: Binding of roentgenographic contrast media to serum albumin. Invest. Radiol. 6: 396-400 (1967)

25 LANGECKER, H. und ERTEL, Ch.: Das Schicksal der β-(4-Hydroxy-3,5-dijodphenyl)-α-phenylpropionsäure im Organismus des Hundes. Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 230: 374-377 (1957)

26 LANGECKER, H., HARWART, A., KOLB, K.H. und KRAMER, M.: Diglycolsäure-di-(3-carboxy-2,4,6-trijodanilid) (Joglycamid), ein Kontrastmittel für die intravenöse Cholangiographie. Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 247: 493-508 (1964)

27 LANGECKER, H., HARWART, A. und JUNKMANN, K.: 2,4,6-Trijod-3-acetaminobenzoesäure-Abkömmlinge als Kontrastmittel. Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 220: 195-206 (1953)

28 LASSER, E.C. und LANG, J.H.: Contrast-protein interactions
Invest. Radiol. 5: 446-457 (1970)

29 LASSER, E.C., ALTON, J.W., und LANG, J.H.: An experimental basis for histamine release in contrast material reactions.
Radiology 110: 49-59 (1974)

30 LASSER, E.C., FARR, R.S., FUJIMAGARI, T. und TRIPP, W.N.: The significance of protein bindig of contrast media in roentgen diagnosis.
Amer. J. Roentgenol. 87: 338-360 (1962)

31 LEUPOLD, F. und HEUCK, F.: Untersuchungen über die Ausscheidung des Gallekontrastmittels "Biligrafin" bei Gesunden und Kranken.
Fortschr. Röntgenstr. 87: 443-451 (1957)

32 MANN, R.M.: The Pharmacology of contrast media.
Proc. Roy. Soc. Med. 54: 473-476 (1961)

33 MAURER, H.J.: Zur Aetiologie und Therapie von Kontrastmittel-Zwischenfällen.
Fortschr. Röntgenstr. 92: 60 (1960)

34 MC LAREN, J.R., BAYLIN, G.J. und WALKER, L.C.: Metabolism of radioactive cholografin in normal controls and in patients with known liver disease. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102: 547-549 (1959)

35 MUETZEL, W.: Untersuchungen zum Stoffwechsel von Bernsteinsäuremono-3-methylamino-2,4,6-trijod-N-äthylanilid-131-J am Hund nach Verabreichung der freien Säure oder ihres Na-Salzes. Unveröff. Manuskript (1971)

36 NELEMAN, W.E.P.: A study of the metabolism of iocetamic acid in human bile and urine. Pharm. Weekblad 102: 1039-1048 (1967)

37 NOVEK, J.: Concentration of the contrast medium Biligrafin in the bile and urine in cholegraphy. Acta Radiol. 52: 417-425 (1959)

38 OEFF, K., FROMMHOLD, W., PEZOLD, F.A. und SCHUCHTER, A.: Zum Problem einer Funktionsprüfung der Leber mit radioaktivem Biliselektan. Klin. Wschr. 31: 123-126 (1953)

39 OEFF, K.: Papierelektrophoretische Untersuchung der Bindung von radioaktivem Biliselektan an Serumalbumin.

Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 222: 523-528 (1954)

40 OESER, H. und BILLION, H.: Funktionelle Strahlendiagnostik durch etikettierte Röntgenkontrastmittel.

Fortschr. Röntgenstr. 76: 431-442 (1952)

41 OESER, H. und FROMMHOLD, W.: Cholegraphy - the new contrast medium Biligrafin.

Acta. Radiol. 43: 355 - 368 (1955)

42 OESER, H. und BILLION, H.: Untersuchungen mit etikettiertem Biliselektan.

Fortschr. Röntgenstr. 74: 197-203 (1951)

43 OESER, H. und TAENZER, V.: Zwischenfälle und Wert der Vorproben bei Kontrastmitteluntersuchungen.

Radiologe 5: 167-171 (1965)

44 ROEHM und HAAS COMPANY: Amberlite XAD - Macroreticular adsorbents.

Philadelphia (1969)

45 ROSENBAUM, E.H. und REICH, St.B.: Binding of radiographic contrast media to serum proteins demonstrated by immunoelectrophoresis and radioautography. Radiology 86: 515-519 u. 528 (1966)

46 RUNDLE, F.F., CASS, M.H., ROBSON, B. und MIDDLETON, M.: Bile drainage after choledochostomy in man with some observations on biliary fistula. Surgery 37: 903-910 (1955)

47 SALTZMAN, G.-F., und SUNDSTROEM, K.A.: The influence of different contrast media for cholegraphy on blood pressure and pulse rate. Acta Radiol. 54: 353 (1960)

48 SALTZMAN, G.-F.: Side-effects of Biligrafin forte. Acta Radiol. 51: 121 (1959)

49 SCHLUNGBAUM, W.: Verteilung, Ausscheidung und Resorption nierengängiger mit 131-J markierter Röntgenkontrastmittel. Fortschr. Röntgenstr. 96: 795-806 (1962)

50 SCHUESSLER, R.: Untersuchungen über die Stabilität jodhaltiger, wasserlöslicher Röntgenkontrastmittel unter der Einwirkung von sichtbarem Licht, Ultraviolett und radioaktiver Strahlung.

Strahlentherapie 122: 311-319 (1963)

51 TAENZER, V. und RUEHL, U.: Intravenöse Cholegraphie. Einfluß der Kontrastmittelmenge auf Bildgüte und Nebenwirkungen. Fortschr. Röntgenstr. 115: 808-813 (1971)

52 TAENZER, V. und HERMS, H.-J.: Intravenöse Cholegraphie mit Biligram. Fortschr. Röntgenstr. 114: 102-107 (1971)

53 TAENZER, V. und KOEPPE, P.: Vergleichende Untersuchungen mit etikettiertem Biligrafin und Bilivistan am Menschen. Fortschr. Röntgenstr. 102: 538-544 (1965)

54 WITZGALL, H. und TREBBIN, U.: Biligrafinausscheidung im Harn als Chromodiagnostikum für die Leberfunktion. Aerztl. Wschr. 10: 178-181 (1955)

Für die Ueberlassung des Themas und die stetige Hilfsbereitschaft bei seiner Bearbeitung möchte ich Herrn Prof. Dr. V. Taenzer sehr herzlich danken.

Die Fa. Schering AG, Berlin und Bergkamen, stellte großzügig Labors und Geräte zur Verfügung.

Insbesondere möchte ich Frau Waltraud Milius für ihre große Hilfe bei der praktischen Auswertung danken, ebenso den Herren Dr. W. Mützel, Dr. K.H. Kolb und Dr. U. Speck für viele wertvolle Anregungen und Herrn Dr. P.E. Schulze für die Herstellung der 131-J-markierten Verbindungen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch Herrn Dipl.-Ing. U. Schneider, der das Computerprogramm zur Berechnung der Halbwertszeit erstellte.

Lebenslauf

Am 30.12.1949 wurde ich als Tochter des Oberstudienrates Lorenz Wolf und seiner Ehefrau Maria geb. Hahn in Boppard geboren.

Ostern 1956 wurde ich in die Katholische Volksschule in Boppard eingeschult und wechselte nach vier Jahren zum Staatlichen Neusprachlichen Gymnasium Boppard über, das ich bis zum 19.6.1968 - dem Tag der Reifeprüfung - besuchte.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg. Am 15.10.1969 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und bestand am 26.3.1971 die ärztliche Vorprüfung. Im Wintersemester 1971/72 studierte ich ein Semester an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck und im Sommersemester 1972 ein Semester an der Universität Wien. Zum Wintersemester 1972/73 wechselte ich zur Freien Universität Berlin über, an der ich am 7.2.1975 die ärztliche Prüfung bestand.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198